抗精神病药长效针剂社区应用专家共识

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0537

中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组，中华医学会全科医学分会

通讯作者：司天梅，E-mail：si.tian-mei@163.com

摘要　精神分裂症是一种慢性、高复发性和高致残性的精神病性障碍。提高患者治疗依从性、预防复发是精神分裂症治疗的关键，也是决定患者预后和社会功能改善程度的核心因素。抗精神病药长效针剂（后文简称长效针剂）作为精神分裂症治疗、预防复发的重要手段，被国内外指南/共识推荐为精神分裂症全病程治疗的首选方式之一。同时，社区作为精神分裂症康复的重要环境场所，近年来陆续开展了一系列社区管理模式的探索。目前，国内多个管理政策及文件强调在社区精神分裂症管理中应用长效针剂，但是社区医生对长效针剂知识和应用技能不足，从一定程度上影响了长效针剂在社区的应用，成为患者全面康复的瓶颈之一。在中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组的组织下，联合中华医学会全科医学分会，由13位精神科及全科医学专家组成了本共识专家组，基于循证医学证据、国内外指南与共识、专家经验、我国社区的特征，解决社区长效针剂使用中面临的医学相关问题，以期提高精神分裂症患者用药依从性，改善患者预后。

关键词：精神分裂症；抗精神病药长效针剂；社区管理

Expert consensus on long-acting injectable application in community

Chinese Schizophrenia Coordination Group，Chinese Society of General Practice

Corresponding author: Si Tianmei, E-mail：si.tian-mei@163.com

【Abstract】 Schizophrenia is a chronic, recurrent and disabling psychotic disorder. Improving patients' adherence and preventing relapse are key factors in the treatment of schizophrenia, as well as the core factors to determine patients' prognosis and social function recovery. Long-acting injectable (LAI) is an important treatment and recurrent prevention of schizophrenia, which is recommended by guidelines/consensus as one of the preferred treatment methods for the all schizophrenia. At the same time, community as an important site for the rehabilitation of schizophrenia, some community management models have been carried out recently. At present, a series of policies and documents stressed the application of LAI in the management of schizophrenia in community. However, some community mental health workers are lack of experience and application skills of LAI, which affects the application of LAI in the community and become one of the bottlenecks for the rehabilitation of patients. Therefore, under the organization of the Chinese Schizophrenia Coordination Group and Chinese Society of General Practice, 13 experts formed the expert group members of this consensus, which based on the evidence-based medical suggestion, domestic and international guidelines and consensus, experts experience and the characteristics of Chinese community. This consensus is expected to solve medical problems in the community LAI application and improve patients compliance and prognosis of schizophrenia.

【Key words】Schizophrenia; Long-acting injectable; Community management

一、概述

1.1 精神分裂症的危害及挑战

精神分裂症是一种慢性、复发性、高致残性的精神病性障碍，往往起病于青壮年时期，呈反复波动的病程。大约10-15%的患者经历首次精神分裂症后痊愈，更高比例的患者则可能进入迁延加重的状态[1-3]。复发不仅仅是精神症状的再次出现，还会加剧疾病进行性进展，降低患者对药物治疗的反应，影响患者功能水平和生活质量，并且与脑形态结构改变相关，造成患者大脑灰质减少[4-8]，进一步加剧患者的不良预后

Robinson 等[2]追踪104例首发精神分裂症患者后发现：5年内82%的患者至少有过一次复发，而停药是复发最强力的预测因素——停药者的复发风险是持续用药者的5倍；另一项纳入6项研究的系统性综述显示：停药后，77%的患者在1年内复发，2年后这一比例升高至90%。相比之下，治疗依从性良好的患者复发风险仅为18%。

因此，抗精神病药的规范维持治疗是精神分裂症复发预防的关键因素，也是决定患者预后和社会功能损害程度的核心因素[9]。

1.2 长效针剂的特点及治疗地位

长效针剂通常是抗精神病药物的酯化物，多数长效针剂通过肌肉或皮下注射后，大部分药物成分储存于注射部位，从注射部位缓慢吸收进入循环系统，从而保证患者体内血药浓度的稳定，进而降低复发及不良反应的风险[10, 11]。与口服药物相比，长效针剂优势较多：如果患者未按时或延迟诊室注射药物可以确保临床医师知晓期不依

从问题，减少服药负担，缩短有意或无意的治疗空窗期[10]。

与第一代抗精神病药相比，非典型抗精神病药物作用靶点更广，改善运动、神经认知及神经内分泌耐受性；而非典型抗精神病药的长效剂型进一步整合了新型药物及长效剂型的优势，给广大患者带来获益更多[12]。

长效针剂作为治疗精神分裂症及预防复发的重要手段，获得美国精神病学协会精神分裂症指南（The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia，APA)、德国精神病学与心理治疗和心身医学协会精神分裂症指南（The Schizophrenia Practice Guideline of the German Society of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics，DGPPN)、澳大利亚与新西兰皇家精神科医师学会精神分裂症及相关障碍临床管理指南（The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders，RANZCP)、英国国家卫生与临床优化研究所成人精神病和精神分裂症的治疗管理指南（The Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management Guideline (updated version) by the National Institute for Health and Care Excellence，NICE)、世界生物精神病学会联合会精神分裂症生物学治疗指南（The World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia，WFSBP）及中国长效针剂专家共识等指南推荐[13-15]。大量数据显示长效针剂治疗可以显著降低患者再住院风险、延缓复发，而且即使在停药后，仍能在较长时间内降低复发风险[16-18]。除此之外，二代抗精神病药物还具有增强神经再生、提升神经营养因子水平、预防/逆转树突棘丢失和少突胶质细胞损伤、防止β-淀粉样蛋白和过氧化氢诱导的细胞死亡等神经保护作用[19]。

第一代抗精神病药物常用长效针剂主要包括氟奋乃静葵酸酯和氟哌啶醇葵酸酯，国内目前已上市的第二代抗精神病药长效针剂包括注射用利培酮微球（RLAI)，每月注射 1 棕榈酸帕利哌酮（paliperidone palmitate 1-month，PP1M）和每 3 个月注射 1 次的棕榈帕利哌酮酯（paliperidone palmitate 3-month，PP3M）[9, 15]。

1.3 精神分裂症社区管理及长效针剂应用现状

社区精神障碍患者具有自知力差、规范服药率低、治疗中断率高、复发率高、致残率高、肇事肇祸风险高等特点，全球各国均在探索，如何降低复发风险、降低治疗中断率、改善患者的治疗依从性的治疗措施。近 10 多年，加拿大、澳大利亚、美国等发达国家，针对严重精神障碍患者已在社区广泛使用长效针剂，提升治疗治疗依从性、显著降低患者的暴力行为、降低再入院率、提升患者社会功能。

在我国，社区卫生机构是精神分裂症患者巩固期和维持期治疗的主要场所。截至 2020 年底，约 643 万严重精神障碍患者在社区接受治疗和管理，其中精神分裂症患者占比 71.28%，社区精神分裂症患者的服药率为 88.74%，规律服药率为 70.00%，较 2017、2018 年数据有所提高；但东西部地区差异显著，西部地区服药率和规律服药率仍显著低于东中部地区，云南省、西藏自治区、甘肃省、青海省患者规律服药率仍不足 50%[20-22]。

国际上，长效针剂广泛应用于精神分裂症的社区干预。近年来我国陆续开展了一系列社区管理模式的探索，并通过积极推广长效针剂在社区的使用，以期提高患者用药依从性。国内多个管理政策及文件强调在社区精神分裂症管理中应用长效针剂，如国家卫计委《严重精神障碍管理治疗工作规范（2018 版)》中提到，对于治疗依从性差、家庭监护能力弱或无监护及具有肇事肇祸风险的患者推荐使用长效针剂治疗[23]。之后，各省也陆续制定政策推荐使用长效针剂，如上海市卫健委、发改委等十一部门联合印发《上海市精神卫生体系建设发展规划（2020-2030 年)》指出推动长效药物在患者随访服务管理中的使用；完善社区非自愿随访管理制度，落实公安、街道（乡镇)、医疗机构和监护人对患者定期门诊和社区随访的管理职责[24]。北京市各区在新冠期间支持社区模式发展[23, 25, 26]，对治疗依从性差、家庭监护能力弱或无监护的居家严重精神障碍患者免费提供长效针剂治疗。广东省将长效针剂推广列入 2020 年精神卫生重点工作鼓励各地要积极协调相关部门，出台“精神分裂症患者长效针剂使用实施方案”，解决不服药、无(弱)监护等高风险患者服药依从性差的问题，减少肇事肇祸事件的发生[27]。

但目前长效针剂整体处方率较低，2020 年一项针对亚洲 15 个国家/地区精神分裂症长效针剂应用模式的研究指出，中国长效针剂使用比例仅为 0.66%，远低于 15 个国家/地区平均水平（17.9%）[28]；另外 2021 年北京一项针对社区的抽样调研数据显示长效针剂处方率为 2.4%[29]。与此同时社区医生囿于临床知识和经验，在选择使用长效针剂，以及相关问题应对处理方面依旧存在大量未满足的需求。

1.4 社区应用长效针剂的十大关键临床问题

为了解决这一困境，提高社区精神分裂症患者管理的有效性，专家组通过与精神分裂症管理典型社区的社区医生深入沟通，收集/汇总一线存在的医学相关问题（共计 10 项问题），以期能够针对性解答社区医生的困惑。

问题一：哪些精神分裂症患者适合使用长效针剂？

问题二：社区患者使用长效针剂前的评估指标及考量因素有哪些？

问题三：不同用药史的患者换用/使用长效针剂的经验是什么？

问题四：患者使用更长间隔针剂有哪些获益获益以及适用人群及转换方法是什么？

问题五：特殊人群使用长效针剂有哪些注意事项？

问题六：长效针剂使用过程中有哪些常见不良反应及如何处理？

问题七：长效针剂使用过程中，出现症状波动时如何处理？

问题八：使用长效针剂过程中，联合用药的原则及注意事项是什么？

问题九：哪些情况下社区医生需要得到精神专科医生的支持？

问题十：在推荐患者使用长效针剂时，社区医生的沟通要点是什么？

二、共识制定的方法

在中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组的组织下，联合中华医学会全科医学分会，由13位精神科及全科医学专家组成了制订《抗精神病药长效针剂社区应用专家共识》（以下简称共识）的专家组。专家组以“antipsychotic OR neuroleptic”“schizophrenia”“depot OR long acting OR microsphere OR decanoate OR palmitate OR enanthate”为关键词，系统检索PubMed、CNKI、Wanfang、CQVIP数据库自2010年至今的相关中英文文献，共计1108篇。在此过程中，专家组通过两轮专家共识会进行内容拟定方向及共识意见的讨论，第一轮专家共识会上对收集到的十项热点问题进行分析，确定主要共识的方向及关键信息。根据对社区常见问题的共识意见方向，进一步筛选文献，剔除重复、已撤稿、个案报道、动物实验、无法获取原文、与十大问题不相关的文献，最终筛选出33篇文献[16-19, 30-51][52-58]，并纳入13项国内外权威指南共识[9, 14, 59-69]。结合相关文献总结循证数据，第二轮专家共识会对相关问题呈现现有研究数据及推荐建议。

三、长效针剂应用于社区精神分裂症患者治疗和管理的循证专家共识意见

3.1 哪些精神分裂症患者适合使用长效针剂？

推荐意见1：推荐在精神分裂症各个阶段使用长效针剂，越早使用，患者获益可能越多。

抗精神病药长效针剂自面世以来，经过数十年的循证证据积累，已经被验证在精神分裂症病程的各个阶段，均能给患者带来持续有效的治疗。因此，多个指南和共识推荐长效针剂适用于精神分裂症各个阶段，存在依从性差、依从性不确定的患者及主动选择的患者。另外，多项指南强调应用于精神分裂症患者病程早期[9, 14, 59, 61-63, 65, 68, 70, 71]，如加拿大《抗精神病药长效针剂治疗推荐》[65]及台湾地区《精神分裂症长效针剂专家共识》[63]推荐在疾病的各个阶段考虑长效针剂的使用，中国《抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识》[9]推荐第二代抗精神病药长效针剂可作为首发、病程早期，急性期和维持期精神分裂症患者的一线治疗策略；第一代抗精神病药长效针剂可考虑作为急性期患者的二线治疗策略。

精神分裂症一旦诊断后，越早使用长效针剂，患者获益可能更多[72]。因此推荐在精神分裂症各个阶段使用长效针剂；

3.1.1 首发精神分裂症：首发精神病干预项目（CRUPEP）发现首发精神分裂症患者接受长效针剂（PP1M和PP3M）治疗症状改善更多（PP1M/PP3M vs. 口服药物治疗，$p<0.001$）[31]；另外一项随机对照研究，PP1M治疗首发未服药精神分裂症患者显著改善PANSS评分[32]。

3.1.2 精神分裂症病程早期：多项评估长效针剂用于病程早期患者（病程<3年）的研究数据显示长效针剂显著改善临床转归和功能转归，降低复发风险，减少医疗花费[33-35]。

3.1.3 精神分裂症急性期：一项中国人群急性期使用PP1M的研究表明[36]，经过13周治疗，患者依从性从基线的34.7%提高到71.5%，72.6%的患者PANSS到达了临床意义的改善（PANSS改善30%）；另外一项研究针对因复发而急性入院治疗的精神分裂症患者，随访6周，发现PP1M单药治疗或PP1M+口服药物治疗在第8天均显著降低患者的CGI-S评分；第6周时均显著改善BPRS和PSP评分[73]。

3.1.4 精神分裂症维持期：一项持续2年的研究表明[38]，与口服抗精神药治疗相比，PP1M长期使用有效降低复发风险近30%；另外有研究表明[39]持续2年使用PP1M患者的就业率显著增加。

真实世界研究荟萃分析发现使用长效针剂的患者较口服药治疗患者高依从性比例更高（PDC 80%，OR 1.89[1.52-2.35]）[40]。

3.2 社区患者使用长效针剂前的评估指标及考量因素有哪些？

推荐意见1：使用前评估指标包括常规的生命体征、躯体疾病，同时还需要评估潜在的与治疗药物相关的不良反应。

推荐意见2：使用前综合考虑患者临床特点、长效针剂不良反应谱及注射特点。

3.2.1 使用长效针剂前的评估指标

APA及中国指南提出[14, 15]：

使用抗精神病药前基线评估主要是监测患者生命体征及躯体疾病，包括患者身高、体重、血液学、肝肾功能及女性妊娠试验等。

使用抗精神病药物之前还需要评估潜在的与治疗药物相关的不良反应，同时还需要评估疾病相关家族史，如代谢障碍和心血管病风险；了解既往治疗用药过程和结果（药物剂量及使用时间、疗效、不良反应和依从性）。

如果决定用长效针剂开始治疗，药物选择方面与口服药物的选择方面类似，考虑先前的治疗反应、耐受性、药理学和副作用，同时兼顾患者也可能有与注射频率、注射类型和位置相关的特定偏好。

由于社区医院人员配备及医疗设备的局限性，长效针剂使用前的评估内容视当地情况调整；在对患者进行治疗方案选择前的评估时，如发现存在肇事肇祸风险或者弱监护等问题，建议优先选择长效针剂。

3.2.2 共识推荐选择长效针剂时的考量因素

目前国内已上市长效针剂：

国内常见第一代抗精神病药长效针剂的特征及用法用量[9]

项目	氟哌啶醇癸酸酯	氟奋乃静癸酸酯
适应证（中国）	精神病的维持治疗	用于急、慢性精神分裂症；对单纯型和慢性精神分裂症的情感淡漠和行为退缩症状有振奋作用；也适用于拒绝服药者及需长期用药维持治疗的患者
注射部位	肌肉注射	肌肉注射
起始剂量	50 mg	12.5 ~ 25.0 mg
维持剂量	50-100 mg； 300 mg[a]	12.5 ~ 100.0 mg
注射频率	4 周 1 次	说明书中未明确规定
起始治疗是否需补充口服药[b]	否	否
注射液重装配置[c]	是	是
冷藏储存[d]	否	否
注射后留观[e]	否	否

国内常见第二代抗精神病药长效针剂的特征及用法用量[9, 74]

项目	RLAI	PP1M	PP3M
适应证（中国）	急性/慢性精神分裂症，其他精神病性状态明显的阳性阴性症状。与精神分裂症有关的情感症状	精神分裂症的急性期和维持期	接受 PP1M 充分治疗至少 4 个月的精神分裂症患者
注射部位	三角肌/臀肌	三角肌（前 2 针）/臀肌	三角肌/臀肌
起始剂量	25.0 mg	第 1 针：150 mg eq[f]； 第 2 针：100 mg eq	最后 1 针 PP1M 剂量的 3.5 倍
维持剂量	25 mg（可上调，最高不超过 50 mg）	75 mg eq（可在 25~150 mg eq 范围调整）	175-525 mg eq
注射频率	2 周 1 次	1 个月 1 次（第 2 针与第 1 针间隔 1 周）	3 个月 1 次
起始治疗是否需补充口服药[b]	否	否	否
注射液重装配置[c]	是	否	否
冷藏储存[d]	是	否	否
注射后留观[e]	否	否	否

注：RLAI 为注射用利培酮微球；PP1M 为每月注射 1 次棕榈酸帕利哌酮；PP3M 为每 3 月注射 1 次棕榈帕利哌酮酯；N.A.为该长效针剂尚未在国内上市；[a]FDA 批准的关于氟哌啶醇癸酸酯的说明书中治疗精神分裂症的剂量为 50-100 mg，但是文献中提及的最高使用剂量可达 300 mg/4 周[41]；[b]初始启用长效针剂治疗时，根据针剂的药代动力学特征和药物释放的程度，是否需要在初始治疗时同时服用同活性成分的口服药物，以确保药物浓度在治疗浓度范围之内；[c]针剂注射之前是否需要配制注射液（将活性成分放人专门溶剂中溶解配置，再转移到注射器）;[d]注射液的储藏条件是否要求冷藏储存；[e]药监局是否对药物注射后有留观要求；[f]剂量按照帕利哌酮计算，mg eq 为帕利

哌酮当量

2020年中国专家长效针剂专家共识提出：当需要将患者正在服用的口服抗精神病药换成长效针剂时，需要考虑以下因素：如患者的临床特征和目前的治疗效果、目前服用的口服药剂量及治疗时间、口服药和需要更换的目标长效针剂的药效动力学和药代动力学特点[9]。结合国内抗精神病治疗实际情况，建议选择国内患者人群循证数据充分、使用方便以及用药间隔时间更长的长效针剂。

具体选择抗精神病药长效针剂治疗时需要考虑的因素，共识推荐如下：

考虑因素	长效针剂的选择
患者的临床特点（如处于急性期）	考虑起始治疗阶段不需要补充口服药治疗的长效针剂，如PPIM和奥氮平长效针剂，以增强治疗方便性及提高患者依从性 考虑选择有充足急性期治疗数据的长效针剂，如PPIM
长效针剂的不良反应谱	如与代谢相关的不良反应为患者的主要关注点，则避免选择奥氮平长效针剂，可以考虑选择阿立哌唑长效针剂、PP1M和利培酮长效针剂
长效针剂的注射特点	若注射的方便性是患者的关注点，则可考虑： 起始治疗阶段不需要补充口服药治疗的长效针剂，如PPIM和奥氮平长效针剂 注射后不需要留观的长效针剂，如帕利哌酮长效针剂、利培酮长效针剂、阿立哌唑长效针剂 有多种剂量规格选择，可依据患者特点调整治疗剂量的长效针剂 不需要冷藏贮存、不需要配置注射液的长效针剂 注射间隔更长的长效针剂

注：PPIM为棕榈酸帕利哌酮

3.3 不同用药史的患者换用/使用长效针剂的经验是什么？

推荐意见1：既往曾使用相同分子口服药物的患者，参照相应长效针剂说明书进行转换，交叉换药或视症状控制情况短暂合用口服药物；如未曾使用过相同分子口服药物治疗，通常建议进行耐受性试验。

2020年APA指南指出如果计划使用长效针剂治疗，通常会进行相同分子口服抗精神病药物的耐受性试验，不同口服药物转换为相应长效针剂的剂量及是否需要合并口服药物，通常在药物的说明书中会进行描述[14]。2020年中国专家共识强调患者考虑将口服药更换为长效针剂治疗时，若该口服药已有长效针剂的剂型，则可参考长效针剂说明书的用法用量进行替换，若该口服药尚无长效针剂剂型，则需要重新选择适用于患者临床特征的长效针剂；处于急性期的患者，考虑起始治疗阶段不需要补充口服药治疗的长效针剂，如PP1M以增强治疗方便性及提高患者依从性；考虑选择有充足急性期治疗数据的长效针剂，如PP1M[9]。

因为机体对于抗精神病药物的耐受性和敏感性存在差异，因此长效针剂的起始治疗，应根据患者的不同情况选择合适的起始方法。

<u>3.3.1 首发尚未用药的患者</u>，是病程早期患者中比较特殊的一类，医生、患者和家属都对其预后抱有更高的期望，在首发患者中使用长效针剂获益更大。但这类患者对治疗更敏感，医生在使用长效针剂的过程中需要考虑到这点，需注意剂量的选择以及不良反应的及时处理[75]。

<u>3.3.2 已经在服用抗精神病药的患者</u>换用长效针剂或<u>既往用药停药后复发患者</u>，如果未曾使用过长效针剂相同分子的口服剂型治疗，需要首先进行耐受性测试。建议使用口服药的最低治疗剂量，耐受性测试时间可考虑为口服药的5个半衰期。

国内已上市长效针剂不同药物分子耐受性测试[74, 76]

长效针剂	耐受性测试药物剂量	耐受性测试时间	口服药的半衰期
氟哌啶醇葵酸酯 氟奋乃静葵酸酯	美国FDA说明书建议在注射氟哌啶醇葵酸酯或氟奋乃静葵酸酯之前使用其对应短效剂型确定耐受性和剂量[77, 78]		
利培酮微球长效针剂	利培酮2mg/日，3-4天，4mg/日，3-4天 帕利哌酮缓释片，6mg/日	7天	利培酮~3h 帕利哌酮~24h
棕榈酸帕利哌酮（PP1M）	帕利哌酮缓释片，6mg/日	4-6天	帕利哌酮~24h

不同长效针剂与各种抗精神病口服药物的等效剂量资料[42-44, 51, 75]

药物	低剂量/mg	中剂量/mg	高剂量/mg
参照剂量			

氟哌啶醇葵酸酯	50mg/4w	100mg/4w	150-200mg/4w
氟奋乃静葵酸酯	12.5mg/4w	25-37.5mg/4w	50-75mg/4w
利培酮微球	25mg/2w	37.5mg/2w	50mg/2w
棕榈酸帕利哌酮	75mg/4w	100mg/4w	150mg/4w
第一代口服抗精神病药(FGAs)			
利培酮	2	3-4	5-6-8
氯丙嗪	100	200-300	300-400-500
氟奋乃静	3	4-5	7-8-12
氟哌啶醇	3	4-5	7-8-12
奋乃静	13	20-27	30-40-50
舒必利	250	400-500	650-800-1000
第二代口服抗精神病药（SGAs）			
帕利哌酮 ER	6	9	12-15
奥氮平	10	15	20-30
氨磺必利	400	600	800-1200
阿立哌唑	10-15	20-25	＞30
氯氮平	200	300	400-600
鲁拉西酮	50	80	100-160
喹硫平	400-600	600-800	＞800
利培酮	2	3-4	5-6-8
齐拉西酮	80-120	120-160	＞160

注：100mg 氯丙秦近似地相当于 1.5mg 利培酮 [2]，所有数据均已四舍五入处理。

3.3.3 以目前在社区常用的棕榈酸帕利哌酮为例[75]：

3.3.3.1 从既往口服帕利哌酮缓释片或利培酮换药至棕榈酸帕利哌酮:

① **换药方式：**可以立即停用口服药，次日注射；也可以较快速度交叉停药。若患者为急性期患者，尤其是使用较高药物剂量的患者，尽量避免立即或过快停用口服药物，以免引起患者的症状波动。

② **换药剂量：**既往口服利培酮或帕利哌酮缓释片的患者换用棕榈酸帕利哌酮，无论是何剂量，都建议常规的负荷剂量方案（d1:150 mg；d8:100 mg），三角肌注射。

3.3.3.2 从其他口服抗精神病药换用棕榈酸帕利哌酮:

① 既往未使用过帕利哌酮治疗的患者，建议口服帕利哌酮 6mg/日，进行 4-6 天的耐受性测试。

② **换药方式：**鉴于多数口服抗精神病药的半衰期不到 3d，所以棕榈酸帕利哌酮应该按照推荐的负荷给药模式使用（d1:150 mg；d8:100 mg）。原口服抗精神病药物逐渐减量，若口服阿立哌唑、齐拉西酮、氨磺必利或传统药物，建议 1~2 周内完成减量和停药，若口服镇静作用和/或抗胆碱能作用较强的氯氮平、奥氮平或喹硫平，建议交叉换药的时间更长，一般需 2~4 周，氯氮平可能需更长的时间，有时甚至为长期小剂量合用。

③ **换药剂量：**缺乏除利培酮和帕利哌酮之外的口服抗精神病药与棕榈酸帕利哌酮间等效剂量资料。但可根据不同药物低中高剂量的等效剂量换算进行推算并酌情调整剂量。可在专业医疗机构或专科医生指导下进行。

3.3.3.3 从利培酮微球或其他抗精神病药长效针剂换用棕榈酸帕利哌酮:

① **换药方式：**既往使用利培酮微球或其他传统长效针剂治疗的患者，可以在下次注射时直接换用相当剂量的棕榈酸帕利哌酮，无需使用推荐的负荷给药模式。如果换药过程中病情出现波动，可以短暂合用帕利哌酮缓释片、利培酮片等药物。

② **换药剂量：**棕榈酸帕利哌酮的月剂量是长效利培酮针剂剂量的 2 倍。

棕榈酸帕利哌酮与利培酮微球的对等剂量

利培酮微球剂量/mg（每 2 周）	棕榈酸帕利哌酮剂量/mg（每月）
25	50～75 mg eq.
37.5	75～100 mg eq.
50	100～150 mg eq.

在患者换药的过程中和换药完成的早期，应注意观察患者症状波动和不良反应的情况，适当延长两种药物的交叉时间，可能有利于顺利完成药物转换的过程。如出现严重的不良反应，应及时进行专业评估及治疗。

3.4 患者使用更长间隔针剂有哪些获益，以及适用人群及转换方法是什么？

推荐意见 1：病情稳定患者转换更长间隔针剂治疗，有助于提高依从性、改善转归、降低复发率并降低照料负担；在使用更长间隔的针剂（如≥1 月剂型） 时，应定期简处患者病情变化。

3.4.1 2021 年台湾地区专家长效针剂专家共识提到[63]：如果病人病情稳定，长效针剂可以改用较长的剂型(如≥1 月剂型)。多项循证数据支持病情稳定患者换用更长周期针剂：

3.4.1.1 RLAI→PP1M：一项多中心、前瞻性开放标签，持续 6 个月的干预性研究表明[45]：既往使用 RLAI 治疗仍然有症状的非急性期患者转换到 PP1M 后 1/3 的患者 PANSS 改善了 50%。另外一项回顾性、纵向队列研究对比 RLAI 与 PP1M 治疗患者医疗模式、医疗资源及医疗花费的差异，发现与 RLAI 相比，PP1M 治疗组的患者住院率，急诊就医次数以及住院时间更低[79]。

3.4.1.2 PP1M→PP3M：

三项随机对照试验的事后分析[18]，比较帕利哌酮口服、PP1M 和 PP3M 的疗效，与 PP1M 相比，PP3M 更晚出现停药和更低的复发风险。

有研究显示[46-49]，从 PP1M 转换到 PP3M 后仍然能保持稳定的血药浓度，较长治疗间隔的抗精神病药长效针剂，能够进一步改善患者的依从性，减少复发和再住院，提高社会功能，提高生活质量并减轻家人的照料负担。因此，对于部分患者，适时转换为治疗间隔更长的针剂治疗，可能给他们带来更大的获益。

3.4.1.3 PP3M→PP6M（每 6 月注射 1 次棕榈酸帕利哌酮）：2022 年一项随访 12 月，对比 PP6M 和 PP3M 治疗精神分裂症复发风险的非劣效性研究[50]，结果显示 PP6M 组与 PP3M 组双盲期复发事件相当，符合非劣效性标准。

3.4.2 长效针剂适用人群及转换时机的专家推荐/经验：

3.4.2.1 长效针剂对于改善患者治疗结局、提高依从性、降低复发率都有显著的临床价值，而更长间隔剂型的开发，为患者及照料者带来了新的希望

3.4.2.2 对于所有计划或已经开启使用长效针剂的患者，都应“以终为始”制定长效针剂治疗方案，在使用较短治疗间隔的长效针剂治疗达到稳定后，可以考虑转为治疗间隔更长的长效针剂（**如≥1 月剂型**）

3.4.2.3 对于现有长效针剂治疗疗效确切、症状稳定且患者/监护人或医生认为有相应必要性，可以在医患沟通基础上选择更长间隔长效针剂；考虑到精神分裂症的治疗及病情变化受多种因素影响，因此应嘱患者定期医疗机构复诊，监测不良反应，适时进行必要的药物治疗方案或剂量的调整。

3.4.3 目前国内已获批治疗间隔＞1 月的抗精神病药只有 PP3M，以 PP1M 转 PP3M 为例，具体转换方法[80, 81]：

3.4.3.1 PP3M 仅可在患者已接受 PP1M 至少 4 个月充分治疗，临床判断患者病情稳定后使用。

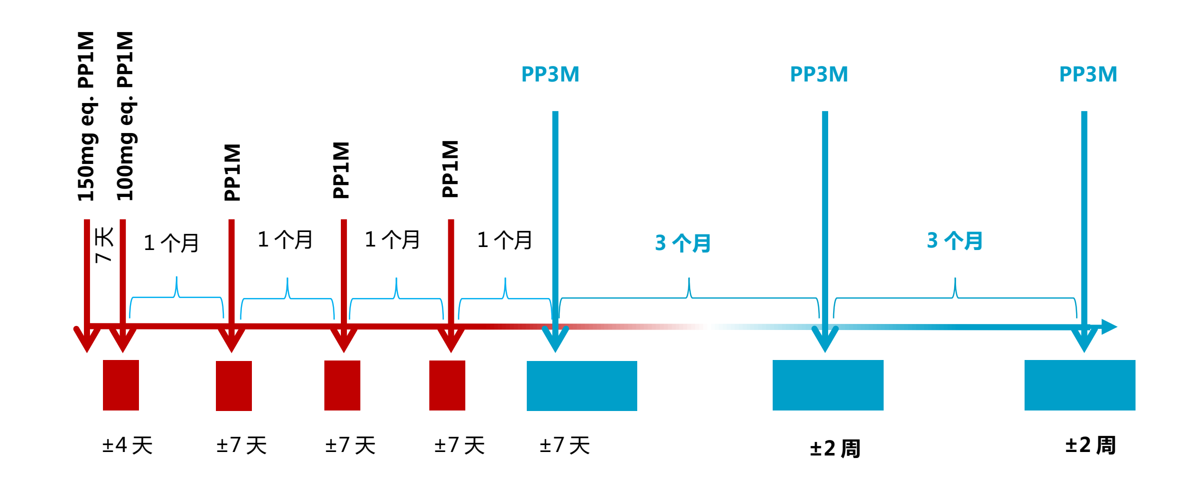
3.4.3.2 为确保维持剂量一致，建议在开始本品给药前的最后两次 PP1M 给药强度保持一致。

a） PP1M 75mg eq.→PP3M 263mg eq.

b） PP1M 100mg eq.→PP3M 350mg eq.

c） PP1M 150mg eq.→PP3M 525mg eq.

3.4.3.3 给药时间可能为计划中下一次 PP1M 每月给药时间点的 7 天前或 7 天后。



3.5 特殊人群使用长效针剂有哪些注意事项?

推荐意见 1：65 岁以上老年患者或肝肾功能损害的患者用药，应结合肝肾功能情况，参考相应产品说明书调整药物剂量；

推荐意见 2：目前所有长效针剂均无儿童或青少年、孕妇及哺乳期适应症；

推荐意见 3：建议精神分裂症患者在疾病稳定期或维持期接种新冠疫苗。

3.5.1 老年

对于老年患者，尤其是共病躯体疾病、联用多种药物者，从药代动力学角度出发，起始剂量应为成年人常规起始剂量的四分之一至二分之一[14]。

在老年受试者（65 岁以上）和年轻成人（18~64 岁）受试者中几类常见的第二代抗精神病药长效针剂的药代动力学参数并未发现存在差异，因此仅考虑年龄这一影响因素时，不需要调整长效针剂的治疗剂量。但是由于肝、肾功能损害在老年患者人群中较为常见，建议根据老年患者的肝肾功能，参考各药品说明书考虑调整长效针剂的治疗剂量[9]。

2021 年台湾地区长效针剂专家共识推荐老年精神分裂症患者应用长效针剂，鉴于高质量随机对照研究循证数据的缺乏，老年患者选用长效针剂应谨慎评估风险-获益，根据具体长效针剂说明书，基于肝肾功能情况选择小剂量起始用药。

3.5.2 青少年（＜18 岁）

目前所有抗精神病药长效针剂均无治疗儿童或青少年精神分裂症适应症[9]。

相对年轻的首发精神病患者可能更容易出现体重增加及代谢综合征等副作用，这有可能会影响抗精神病药的初始选择。针对该群体，使用较低的起始剂量或有助于改善患者继续治疗的意愿，从而提高依从性[14]。

2021 年台湾长效针剂专家共识提到[63]：长效针剂抗精神病药可考虑用于青少年精神分裂症患者（青少年患者年龄范围：11-18 岁）[54-56]。

临床中如有必要，需要与患者/家属通过充分沟通取得知情同意后，方可酌情选用长效抗精神病药物。

3.5.3 孕妇及哺乳期

目前所有抗精神病药均无治疗围产期女性患者的适应证[9]。

如果患者孕期继续抗精神病药物治疗，应给与最低有效剂量和分次服药，避免使用长效针剂治疗[15]。产后精神症状复发风险高，原来的药物治疗需要继续，停药者需要重新开始药物治疗[15]。

3.5.4 肝肾损害

目前缺乏肝肾功能损害的患者使用长效针剂的证据，因此建议按照不同产品的说明书使用。

3.5.5 精神分裂症患者接种新冠疫苗时的建议[82]

建议所有处于疾病稳定期及维持期的精神障碍患者接种新冠疫苗，在疫苗接种期间不应自行停药或换药；对于处在精神和（或）躯体疾病急性期的患者，建议在病情稳定后再接种新冠疫苗。

长效针剂抗精神病药物与其他口服抗精神病药物一样，不影响新冠肺炎疫苗的注射，具体要求以国家新冠肺炎疫苗使用要求为准。

3.6 长效针剂使用过程中的常见不良反应及处理方案是什么?

推荐意见 1：长效针剂不良反应谱与其口服药物类似，不同不良反应建议预防为主，出现后可根据具体情况选择药物减量、换药或对症处理等。

在整个抗精神病药物治疗过程中监测副作用的存在也很重要。一些副作用(如镇静、恶心)在治疗开始时很明显，但至少在一定程度上在持续治疗后会消散。其他副作用(如低血压、静坐不动)可在最初出现，并随着药物剂量的增加而加重。还有一些副作用只有在较长时间的治疗后才会出现(如迟发性运动障碍)，或者在患者的急性症状得到更好的控制后才会更加明显(如性功能障碍)[14]。

长效针剂的不良反应谱通常与其口服药物的不良反应谱相似，包括锥体外系不良反应（EPS，如急性肌张力障碍、类帕金森综合征、静坐不能、迟发性运动障碍等）、代谢综合征、高泌乳素血症等[9]。另外使用长效抗精神病药物，可能会在注射部位出现与注射有关的副作用，包括疼痛、肿胀、发红或硬化等[14]。具体处理方案如下：

3.6.1 常见 EPS 的处理方案[14]

EPS	预防	治疗
急性肌张力障碍	选择引起 EPS 少的药物；从小剂量开始治疗，加量要慢， 逐步加量	口服或肌肉注射抗胆碱能药物,肌肉注射药物后未能缓解可在 30min 后重复使用；抗组胺药物；苯二氮卓类药物
类帕金森综合征	选择引起类帕金森症状少的药物，加量要慢，逐步加量	减少抗精神病药的治疗剂量；换用第二代抗精神病药；联用抗胆碱能药物
静坐不能	选择引起静坐不能少的药物；加量要慢，逐步加量	减少抗精神病药的治疗剂量；换用影响小的第二代抗精神病药；联用 β 受体阻滞剂（普萘洛尔 30~60mg/d），心动过缓、有相关禁忌症的患者慎用；

		联用抗胆碱能或苯二氮卓类药物
迟发性运动障碍	选择引起迟发性运动障碍少的药物，评估危险因素	第一选择是抗精神病药减量；第二选择是缬苯那嗪或 d 氘代丁苯那嗪；第三选择是银杏叶提取物或氯硝西泮

3.6.2 代谢综合征[71]：

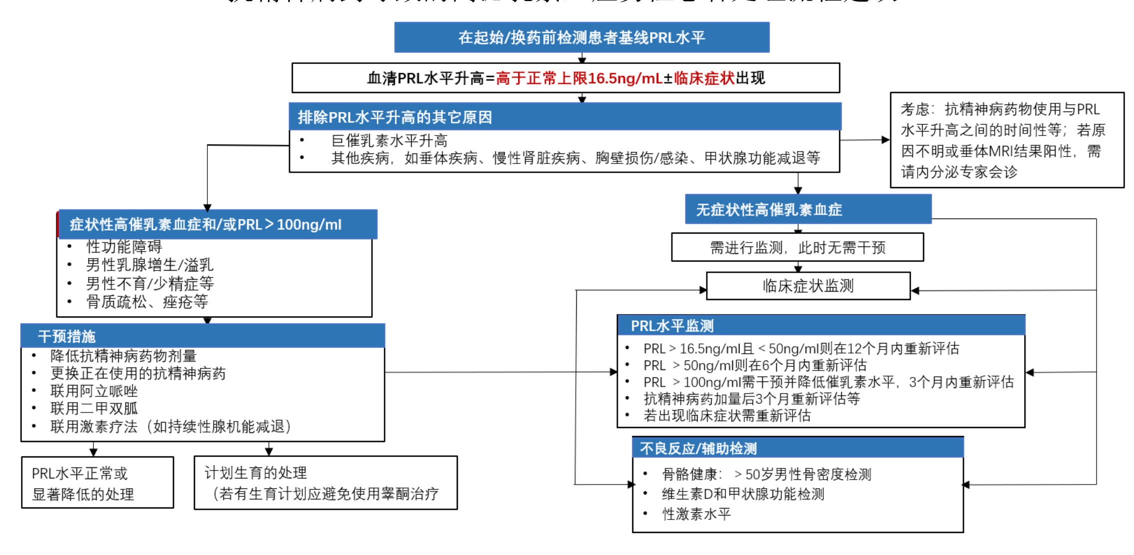
第二版中国精神分裂症防治指南提出[15]，所有患者在用药前要评估发生代谢综合征的风险，合理选用抗精神病药物，如患者偏胖或已有代谢方面的问题，应尽量不选用对代谢影响大的药物，建议定期监测体重、血糖和血脂，建议患者调整饮食结构及生活方式，增加锻炼，必要时换药

	预防	治疗
体重增加/肥胖	**选用对体重影响小的药物** 定期监测体重 对体重增加＞7%的要予以警示，调整生活方式和饮食结构	生活方式干预(饮食控制、体育锻炼) 换药 加用二甲双胍(1000mg/天)
血糖异常	**选用影响小的药物** 筛选危险因素，检查空腹血糖及糖化血红蛋白 定期监测血糖	生活方式干预(饮食控制、体育锻炼) 换药 必要时降糖药治疗
血脂异常	**选用影响小的药物** 筛选危险因素，检查血脂全套 定期监测血脂	生活方式干预(饮食控制、体育锻炼) 换药

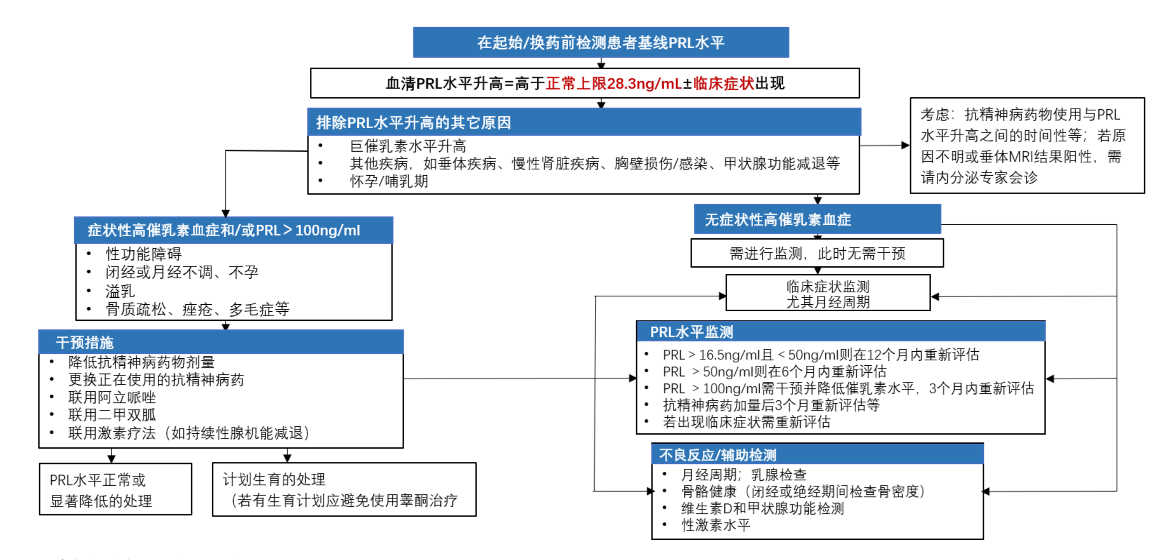
3.6.3 高泌乳素血症[9]：

对于高泌乳素血症的治疗，研究人员提倡在抗精神病药治疗前即测量患者的泌乳素水平，以获得其基线数值，方便后续对比监测。若患者在后续治疗中，泌乳素水平高于正常上限，则需进行鉴别排查。若排除了其他可能导致泌乳素水平增高的影响因素，确定是抗精神病药所致高泌乳素血症，则根据患者当前是否有泌乳素水平增高的相关临床症状分别处理。若患者仅存在泌乳素水平增高而无相关临床症状，则暂时不需处理而需要进行密切监测；若患者存在相关临床症状，则建议参考流程建议进行处理。

抗精神病药导致的高泌乳素血症男性患者处理流程建议[9]



抗精神病药导致的高泌乳素血症女性患者的处理流程建议[9]



3.6.4 注射相关不良反应：

注射产生红肿和硬结的原因：注射部位的选择不当；肥胖患者皮下脂肪厚，组织疏松收缩性差；注射深度不够，未达肌肉，在皮下或肌膜中，造成吸收不良。

正确的注射方法（以 PP1M 和 PP3M 为例）：

① 注射前镇摇：PP1M 至少震摇 10s，PP3M 震摇幅度更大，至少需要震摇 15s；
② 针头的选择：根据注射部位/体重选择针头，PP1M 与 PP3M 针头不可混用；
③ 肌肉深部注射：注射时，应缓慢地注入肌肉深部，禁止注射入血管中或皮下；
④ 需一次注射完：PP1M 和 PP3M 需一次性注射完毕，不可分次或合并；

出现局部疼痛、红肿等不良反应时的处理建议：

① 特定电磁波治疗仪局部照射，2 次/d，30min/次；鲜姜洗净，去姜皮切成厚度为 1cm 的小片在注射部位轻轻外搽或环形按揉，2-3min/次，2-3 次/d。注意外搽时勿施力，以免搽伤皮肤。局部有明显感染症象暂不使用。不选老姜，以免刺激皮肤辣痛。
② 热醋湿敷患部，30min/次。
③ 鲜马铃薯播片贴敷，取新鲜马铃薯切成薄片敷于硬结表面。
④ 2-3 小时后热敷能使肌肉松弛，有利于进针，且能使局部血管扩张。

有研究发现[83]，长效针剂的不良反应随着药物应用时间的延长，有逐渐减轻的趋势，所以当患者在应用长效针剂的初期出现可耐受的不良反应时，可以通过适当的治疗减轻症状，待治疗时间延长，患者不良反应可能逐渐减轻，相应的治疗药物可减量或停药。

社区工作随访过程中，如果发现无法处理或不能明确的症状或不良反应时，应安排患者及时转诊精神专科医院。

3.7 长效针剂使用过程中，出现症状波动时的处理方案是什么？

推荐意见 1：长效针剂使用过程中出现症状波动，应首先探寻症状波动的可能原因，进而根据原因采取相应应对措施。

任何抗精神病药治疗过程中都可能出现症状波动的情况，引起症状波动的原因较多，诸如诊断不正确、社会心理应激及前一种药物的撤药反应等。

2020 年《抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识》对原因做了以下梳理，建议若患者在使用长效针剂治疗过程中出现症状波动，应首先探寻导致患者出现症状波动的因素，并根据不同的因素做出相应处理[9]。

长效针剂使用过程中导致症状波动的潜在影响因素及应对措施

潜在影响因素	可能的问题	**应对措施**
诊断的正确性	精神分裂症的诊断是否正确，是否误诊	**仔细评估并重新做出诊断和鉴别诊断**
其他共患疾病	患者是否有其他共患疾病，正在服用其他药物	**考虑其他共患疾病对长效针剂治疗效果的影响，考虑药物-药物相互作用的可能性**
社会心理因素	患者是否有物质依赖/滥用问题	**处理物质依赖/滥用问题，提供心理教育/支持**

	患者最近的生活改变/创伤/应激	**心理干预/治疗**
长效针剂的注射	长效针剂的启用时间和方式（是否需负荷剂量起始，是否需合并口服药起始）	**确保长效针剂的启用符合说明书规定**
	长效针剂是否正确注射（注射部位/针头选择/是否充分振摇）	**确保针剂的保存和注射符合说明书规定**
	上一次长效针剂的注射时间/剂量	**若存在长效针剂漏用，应尽快按照说明书规定重启长效针剂治疗**
	出现症状波动的时间次数	**考虑上调长效针剂的治疗剂量或缩短注射间隔**
长效针剂的不良反应	患者的临床症状波动是病情恶化/复发，还是混淆了长效针剂的不良反应	**仔细评估患者目前的临床症状、不良反应，包括性质、出现时间、严重程度等；对症处理不良反应**
前一种药物的撤药反应	患者的临床症状波动是病情恶化/复发，还是混淆了前一种药物的撤药反应	**仔细评估患者目前的临床症状、不良反应，包括性质、出现时间、严重程度等；对症处理撤药反应，或适当恢复其治疗剂量并缓慢撤药**

3.8 使用长效针剂过程中，联合用药的原则及注意事项是什么？

推荐意见 1：精神分裂症治疗推荐单一用药原则，仅在特定及有限临床案例中采取联合用药治疗。

推荐意见 2：对于存在合并用药的精神分裂症患者，使用长效针剂时应综合考虑精神症状控制情况、合并症以及治疗疗效和安全耐受性。

精神分裂症领域指南普遍推荐仅在特定及有限临床案例中应用联合用药治疗。然而实际临床中，联合用药相对常见。2022 年日本一项回顾性研究发现仅 1/3 的精神分裂症患者在联合使用二代长效针剂和口服抗精神病药物治疗，佐证了在真实世界中联合用药的普遍性[57]；同时研究人员强调临床医生给予长效针剂治疗患者联用口服药物时，需加强监测患者口服药物的依从性[57]。

根据研究报道，临床医生选择联合用药的主要目的是控制阳性症状，除此之外还可能是用于减轻阴性症状、改善认知功能、减少再住院、治疗特定合并症状如抑郁焦虑、降低抗精神病药物总体剂量、拮抗不良反应，等等。但同时也存在增加不良反应或医疗花费等风险[58]。

长效针剂的使用并不意味着完全不用使用口服药物，少部分患者可能在足剂量长效针剂治疗的同时需要合并对症的小剂量抗精神病药物口服，有助于改善患者症状及体验。

2020 APA 指南推荐[14]：当患者存在阴性症状或抑郁症状时，可在抗精神病药的基础上联用抗抑郁药增效治疗；针对存在紧张症的患者，可使用苯二氮䓬类药物治疗，如劳拉西泮；在联合用药过程中，如需进行剂量调整（出现治疗获益或副作用），建议一次仅调整其中一种药物的剂量；另外，如果患者在使用固定剂量药物治疗时出现症状恶化，有必要重新规划现有治疗方案，并非在现有用药方案上简单地联用药物。

日本 2021 指南[61]：抗精神病药物联合治疗可能比单一治疗更有效，但其影响尚不清楚，并可能增加副作用（C）；复发时需先明确复发的原因，而不是首先选择进行抗精神病药物联合治疗（2C）。

中国共识（2020 年）[9]：73.3%的专家赞同长效针剂使用期间应该遵循单一用药原则；若患者因症状波动等原因确实需要联用口服抗精神病药，建议在开始联用前对患者进行全面地评估，以明确需要干预的主要症状，从而合理选择联用药物。需要考虑的因素包括联用药物对靶症状的疗效及安全性，患者是否耐受，以及联用药物和目前正在使用的长效针剂是否存在药物相互作用等，并应进行密切评估。若长效针剂已使用最高剂量仍需联合治疗，可以在联用前/期间进行血药浓度监测。

如患者有其他急慢性疾病如高血压、糖尿病，或合并有抑郁、躁动、睡眠障碍等疾病需口服其他药物治疗，应充分考虑药物间的相互作用，避免由于药物间的相互作用对于疗效安全性产生重大影响，导致治疗失败或严重不良反应的产生[52]。

一般这类重要的治疗方案调整，应在专科医生指导下进行，社区医生及时安排患者转诊精神卫生中心，在此过程中注意观察患者在方案调整后的病情变化并与专科医生和家属及时沟通。

3.9 哪些情况下社区医生需要得到精神专科医生的支持？

推荐意见 1：建议精神分裂症急性发作、出现激越/攻击行为或其他无法处理的不良反应等情况时，及时联系专科医院进行转诊。

社区相较于专科医院，存在经验欠缺、人手不足、设备偏少等客观条件的局限，因此，与专科医院保持通畅的沟通，并建立**顺畅的上送通道和机制**，对于基层精神分裂症管理非常重要。

对于社区精神分裂症患者，根据临床经验，以下几种情况应该及时转诊[84]：

（1） 精神分裂症急性期；

（2） 兴奋、冲动、有伤人和自伤行为，影响到自身以及周围社区的人身、财产安全；

（3） 有自杀观念和行为；

（4） 在社区维持治疗过程中病情复发、症状加重或拒绝治疗；

（5） 出现药物副作用难以在家庭维持治疗；

（6） 患者及家属不愿意在社区治疗。

及时的转诊管理可以大大减少患者在社区的管理难度，提升诊疗效率，尽快改善患者症状，减轻家属及社会管理负担。

3.10 在推荐患者使用长效针剂时，社区医生的沟通要点是什么？

推荐意见 1：医患沟通过程中合理介绍长效针剂使用获益和药物耐受性相关信息，有助于树立患者使用长效针剂治疗信心。

Kane 等近期在美国多个社区精神卫生诊所开展了 1 项考察长效针剂治疗精神分裂症病程早期患者的研究，该研究在入组阶段筛查了 576 例患者，仅 14.4%的患者明确拒绝接受长效针剂这一治疗方式，而大部分病程早期患者愿意接受长效针剂治疗。该项研究提示，有效的沟通有助于提高患者对长效针剂的接受度[53]。

对于社区医生和管理者来说，建立有效沟通的关键是和相应的患者及家属建立稳定的合作关系，当专科医生与家属及患者建立“医患联盟”时，社区医生作为社区精神分裂症患者的一线医疗管理人员，也应该参与其中，对于患者的病情变化、治疗方案制定、修改，患者家庭监护状态等因素做到同步了解，并和家属保持畅通的联系途径和相互信任的合作关系，成为患者和家属在紧急状态下可以求助的对象。

在与患者和家属做针剂相关的沟通时，社区医生应重点传递以下四个方面的信息：

① 树立患者/家属对长效针剂的信心：长效针剂通常是抗精神病药物的酯化物，是精神疾病治疗的一项重大突破，能够长时间缓慢释放活性药物保持稳定血药浓度，进而保证了治疗的依从性[11]。第一代抗精神病药物长效针剂问世 60 余年，二代抗精神病药长效剂型引入临床也已 20 年[11]，成千上万患者从长效针剂的治疗中获益；

② 给患者带来的获益：大量数据显示长效针剂治疗可以显著改善症状，降低患者住院风险，延缓复发，而且即使在停药后，仍能在较长时间内降低复发风险[16-18, 31, 33]；

③ 给家庭带来的获益：早期使用长效针剂有助于降低再住院率和医疗花费，并提高就业率[39]。国家层面从政策角度支持长效针剂应用于社区治疗，与此同时长效剂型陆续纳入国家医保目录，经历医保谈判降价和医保报销，患者药费负担大幅降低；

④ 分享身边的成功案例，给予患者接受长效针剂治疗成功的信心。

四、小结与展望

随着抗精神病药长效针剂在社区应用的日益广泛，社区精神分裂症管理中，遇到与长效针剂的应用相关问题也将越来越频繁，与普通口服抗精神病药相比，长效针剂有其改善依从性，减轻管理负担等独特的优势，也和社区管理需求相吻合，但同时，长效针剂在应用和管理方面，又对社区医生和管理人员的专业技能要求较高，并且，随着制剂技术的进步，将有更多的长效针剂及更长治疗间隔的针剂（如 6 个月注射一次的棕榈帕利哌酮酯）进入到社区，给医生和患者带来更多的选择。

本专家共识秉持帮助社区医生更好的使用长效针剂，使更多精神分裂症患者从中获益的初心。但临床问题纷繁复杂，绝不是十个问题、一份共识足以应对的，因此真诚希望广大精神领域专家同僚以及服务一线的社区医生积极反馈建议、意见，补充修订，并期待未来能够进一步收集新的临床实践问题，充实更新此共识。

参考文献

[1] Insel T R. Rethinking schizophrenia[J]. Nature,2010,468(7321):187-193.

[2] Kane J M, Correll C U. Optimizing Treatment Choices to Improve Adherence and Outcomes in Schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry,2019,80(5).

[3] Millan M J, Andrieux A, Bartzokis G, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives[J]. Nat Rev Drug Discov,2016,15(7):485-515.

[4] Almond S, Knapp M, Francois C, et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life[J]. Br J Psychiatry,2004,184:346-351.

[5] Emsley R, Chiliza B, Asmal L. The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia[J]. Schizophr Res,2013,148(1-3):117-121.

[6] Emsley R, Nuamah I, Hough D, et al. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia[J]. Schizophr Res,2012,138(1):29-34.

[7] Kane J M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission[J]. J Clin Psychiatry,2007,68 Suppl 14:27-30.

[8] van Haren N E, Hulshoff P H, Schnack H G, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study[J]. Neuropsychopharmacology,2007,32(10):2057-2066.
[9] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组. 抗精神病药长效针剂治疗精神分裂症的专家共识[J]. 中华精神科杂志,2020,53(2):99-110.
[10] Correll C U, Kim E, Sliwa J K, et al. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview[J]. CNS Drugs,2021,35(1):39-59.
[11] De Risio A, Lang A P. History and therapeutic rationale of long acting antipsychotics[J]. Curr Clin Pharmacol,2014,9(1):39-52.
[12] Lambert T J. Practical management of schizophrenia: the role of long-acting Antipsychotics[J]. Int Clin Psychopharmacol,2013.
[13] Gaebel W, Stricker J, Riesbeck M. The long-term antipsychotic treatment of schizophrenia: A selective review of clinical guidelines and clinical case examples[J]. Schizophr Res,2020,225:4-14.
[14] Keepers G A, Fochtmann L J, Anzia J M, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia[J]. Am J Psychiatry,2020,177(9):868-872.
[15] 赵靖平施慎逊著. 中国精神分裂症防治指南(第二版)[M]. 中华医学电子音像出版社,2015.
[16] Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al. Effectiveness of Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Prospective and Retrospective Cohort Studies[J]. Schizophr Bull,2018,44(3):603-619.
[17] Park S C, Choi M Y, Choi J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Long-acting Injectable and Oral Second-generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci,2018,16(4):361-375.
[18] Weiden P J, Kim E, Bermak J, et al. Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone[J]. J Clin Psychiatry,2017,78(7):e813-e820.
[19] Nasrallah H A. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality[J]. Schizophr Res,2018,197:69-70.
[20] 吴霞民，马宁，王勋，等. 2017年全国严重精神障碍患者管理治疗现状分析[J]. 中华精神科杂志,2019(01):82-88.
[21] 王勋，马宁，吴霞民，等. 2018年全国严重精神障碍患者管理治疗现状分析[J]. 中华精神科杂志,2020,53(05):438-445.
[22] 张五芳，马宁，王勋，等. 2020年全国严重精神障碍患者管理治疗现状分析[J]. 中华精神科杂志,2022,55(02):122-128.
[23] 卫生健康委. 严重精神障碍管理治疗工作规范[Z]. 2018.
[24] 上海市卫生健康委员会. 上海市精神卫生体系建设发展规划（2020-2030年）[Z]. 2020.
[25] 杨维立. 建好社会心理服务中心打造阳光心灵花园[J]. 社区,2021(5):10.
[26] 北京市人民政府关于印发《“十四五”时期健康北京建设规划》的通知_市级重点专项规划_首都之窗_北京市人民政府门户网站[Z].2022.
[27] 广东省人民政府办公厅. 广东省人民政府办公厅关于印发广东省进一步加强精神卫生服务体系建设实施方案的通知[Z]. 2020.
[28] Tang C T, Chua E C, Chew Q H, et al. Patterns of long acting injectable antipsychotic use and associated clinical factors in schizophrenia among 15 Asian countries and region[J]. Asia Pac Psychiatry,2020,12(4):e12393.
[29] Zhu J, Chen Y, Lu W, et al. Attitudes and Willingness to Accept Long-Acting Injections for Patients With Schizophrenia in Beijing: A Cross-Sectional Investigation Based on Samples From the Communities[J]. Front Public Health,2021,9:770276.
[30] Abdel-Baki A, Medrano S, Maranda C, et al. Impact of early use of long-acting injectable antipsychotics on psychotic relapses and hospitalizations in first-episode psychosis[J]. Int Clin Psychopharmacol,2020,35(4):221-228.
[31] Segarra R, Recio-Barbero M, Saenz-Herrero M, et al. Oral and Palmitate Paliperidone Long-Acting Injectable Formulations’ Use in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Retrospective Cohort Study from the First Episode Psychosis Intervention Program (CRUPEP)[J]. Int J Neuropsychopharmacol,2021,24(9):694-702.
[32] Huang M, Yu L, Pan F, et al. A randomized, 13-week study assessing the efficacy and metabolic

effects of paliperidone palmitate injection and olanzapine in first-episode schizophrenia patients[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 81:122-130.
[33] Subotnik K L, Casaus L R, Ventura J, et al. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia. A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Psychiatry, 2015, 72(8):822-829.
[34] Munday J, Greene M, Chang E, et al. Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(7):1231-1239.
[35] Kim S, Kim S, Koh M, et al. Effects of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate on Clinical and Functional Outcomes in Patients With Schizophrenia Based on Illness Duration[J]. J Clin Psychiatry, 2021, 82(1).
[36] Si T, Zhang K, Tang J, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed paliperidone palmitate in Chinese patients with acute schizophrenia: an open-label, single-arm, prospective, interventional study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11:1483-1492.
[37] Parellada E, Bioque M, Serrano M, et al. An open-treatment six-week study of the clinical effectiveness of Paliperidone Palmitate in schizophrenia: data from acute units in Spain (SHADOW study)[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2018, 22(3):191-199.
[38] Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura A C, et al. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2015, 169(1-3):393-399.
[39] Ohnishi T, Kobayashi H, Yamaoka T, et al. The Effects of Paliperidone Palmitate 1 Month on the Employment Status and Social Functioning of Patients with Schizophrenia[J]. Innov Clin Neurosci, 2020, 17(1-3):36-44.
[40] Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I, et al. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. CNS Drugs, 2021, 35(5):469-481.
[41] Correll C U, Citrome L, Haddad P M, et al. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence[J]. J Clin Psychiatry, 2016, 77(suppl 3):1-24.
[42] Taylor D. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry[M]. 2016.
[43] Gardner D M, Murphy A L, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing[J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(6):686-693.
[44] Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(6):1397-1402.
[45] Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, et al. Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics[J]. J Psychopharmacol, 2015, 29(8):910-922.
[46] Mauri M C, Franco G, Minutillo A, et al. The Switch From Paliperidone Long-Acting Injectable 1- to 3-Monthly: Clinical Pharmacokinetic Evaluation in Patients With Schizophrenia (Preliminary Data)[J]. J Clin Psychopharmacol, 2022, 42(1):23-30.
[47] Garcia-Portilla M P, Benito R A, Gomez R F, et al. Impact on functionality of the paliperidone palmitate three-month formulation in patients with a recent diagnosis of schizophrenia: a real-world observational prospective study[J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, 23(5):629-638.
[48] Pungor K, Sanchez P, Pappa S, et al. The Patient, Investigator, Nurse, Carer Questionnaire (PINC-Q): a cross-sectional, retrospective, non-interventional study exploring the impact of less frequent medication administration with paliperidone palmitate 3-monthly as maintenance treatment for schizophrenia[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1):300.
[49] Lencer R, Garcia-Portilla M P, Bergmans P, et al. Impact on carer burden when stable patients with schizophrenia transitioned from 1-monthly to 3-monthly paliperidone palmitate[J]. Compr Psychiatry, 2021, 107:152233.
[50] Najarian D, Sanga P, Wang S, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Noninferiority Study Comparing Paliperidone Palmitate 6-Month Versus the 3-Month Long-Acting Injectable in Patients With Schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2022, 25(3):238-251.
[51] Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2015, 69(8):440-447.
[52] Management of Physical Health Conditions in Adults with Severe Mental Disorders[M]. Geneva:World

Health Organization,2018.
[53] Kane J M, Schooler N R, Marcy P, et al. Patients With Early-Phase Schizophrenia Will Accept Treatment With Sustained-Release Medication (Long-Acting Injectable Antipsychotics): Results From the Recruitment Phase of the PRELAPSE Trial[J]. J Clin Psychiatry,2019,80(3).
[54] Lytle S, Mcvoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2017,27(1):2-9.
[55] Petric D, Racki V, Gaco N, et al. Retrospective Analysis of the Effectiveness and Tolerability of Long-Acting Paliperidone Palmitate Antipsychotic in Adolescent First-Episode Schizophrenia Patients[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2019,29(3):197-204.
[56] Pope S, Zaraa S G. Efficacy of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Adolescents[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2016,26(4):391-394.
[57] Misawa F, Amemiya A, Fujii Y, et al. Combination Therapy of Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics and Oral Antipsychotics[J]. Journal of Clinical Psychopharmacology,2022,42(1):81-86.
[58] Pae C U, Han C, Bahk W M, et al. Consideration of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Polypharmacy Regimen in the Treatment of Schizophrenia: Put It on the Table or Not?[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci,2021,19(3):434-448.
[59] Galletly C, Castle D, Dark F, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders[J]. Aust N Z J Psychiatry,2016,50(5):410-472.
[60] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance[J]. World J Biol Psychiatry,2012,13(5):318-378.
[61] Neuropsychopharmacology J S O. Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacol Rep,2021,41(3):266-324.
[62] Wong M, Chung A, Yeung T, et al. Guidance on the clinical understanding and use of long-acting injectable antipsychotics in Schizophrenia: Hong Kong Consensus Statements[J]. CNS Neurosci Ther,2021,27 Suppl 1:5-11.
[63] Yang K C, Liao Y T, Yang Y K, et al. Evidence-Based Expert Consensus Regarding Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia from the Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (TSBPN)[J]. CNS Drugs,2021,35(8):893-905.
[64] Nice N I F H. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management[M]. London:National Institute for Health and Care Excellence (NICE),2014.
[65] Malla A, Tibbo P, Chue P, et al. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians[J]. Can J Psychiatry,2013,58(5 Suppl 1):30S-35S.
[66] Sign S I G N. Management of schizophrenia A national clinical guideline[Z]. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013].,2013.
[67] German Association For Psychiatry P A P. DGPPN e.V. (ed.) for the Guideline Group: S3 Guideline for Schizophrenia. Abbreviated version (English), 2019, Version 1.0, last updated on 29 December 2019[Z]. 2019.2022.
[68] Llorca P M, Abbar M, Courtet P, et al. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness[J]. BMC Psychiatry,2013,13:340.
[69] Barnes T R, Drake R, Paton C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology[J]. J Psychopharmacol,2020,34(1):3-78.
[70] Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects[J]. World J Biol Psychiatry,2013,14(1):2-44.
[71] 精神分裂症患者代谢综合征管理的中国专家共识[J]. 中华精神科杂志,2020(01):3-4.
[72] Abdel-Baki A, Medrano S, Maranda C, et al. Impact of early use of long-acting injectable antipsychotics on psychotic relapses and hospitalizations in first-episode psychosis[J]. Int Clin Psychopharmacol,2020,35(4):221-228.

[73] Parellada E, Bioque M, Serrano M, et al. An open-treatment six-week study of the clinical effectiveness of Paliperidone Palmitate in schizophrenia: data from acute units in Spain (SHADOW study)[J]. Int J Psychiatry Clin Pract,2018,22(3):191-199.
[74] 山东绿叶制药有限公司. 注射用利培酮微球（Ⅱ）说明书[Z]. 2021.
[75] 张鸿燕，黄继忠，司天梅，等. 棕榈酸帕利哌酮临床使用指导意见[J]. 中国新药杂志,2014,23(12):1410-1417.
[76] 西安杨森制药有限公司. 利培酮片说明书（维思通®）[Z]. 2020.
[77] FLUPHENAZINE DECANOATE INJECTION, USP/Revised: September 2010[Z].2022.
[78] HALDOL® Decanoate 50 (haloperidol) HALDOL® Decanoate 100 (haloperidol) For IM Injection Only[Z].2022.
[79] Joshi K, Pan X, Wang R, et al. Healthcare resource utilization of second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: risperidone versus paliperidone palmitate[J]. Curr Med Res Opin,2016,32(11):1873-1881.
[80] 棕榈酸帕利哌酮注射液说明书[J].
[81] Gopal S, Vermeulen A, Nandy P, et al. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia[J]. Curr Med Res Opin,2015,31(11):2043-2054.
[82] 师乐，孙洪强，马宁，等. 精神障碍患者接种新型冠状病毒疫苗的专家建议[J]. 中华精神科杂志,2022,55(01):8-13.
[83] Nasrallah H A, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology,2010,35(10):2072-2082.
[84] 张香云，储耀辉. 精神分裂症的社区处理与转诊原则[J]. 中国全科医学,2003(03):196-197.